

JP8208654

Title:
**NEW TRIAZINE DERIVATIVE INHIBITING CHYMASE ACTIVITY AND
SUPPRESSING PRODUCTION OF NITROGEN MONOXIDE**

Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound useful for preventing and treating bronchial asthma, allergic rhinitis, cardio- and cerebro-vascular functional disorders, ischemic heart diseases or infectious diseases as a chymase activity inhibitor and an agent for suppressing production of nitrogen monoxide. **CONSTITUTION:** This compound is expressed by formula I (X is C-CH₃ ; Y is N; R¹ is a lower alkyl or benzyl replaced by one halogen; R² is a lower alkyl, a lower alkoxycarbonylmethyl, etc.) or formula II (X is N and Y is CH or X is C-CH₃ and Y is N; R¹ is a lower alkylphenyl-lower alkyl, etc.; R² is H, a lower alkyl, etc.), e.g. 5-(4-chlorobenzylsulfinyl)-8-hydroxyimidazo[1,2-d] [1,2,4]triazine. The compound is obtained by reacting, e.g. a compound of formula III (R³ is a lower alkyl) with hydrazine hydrate, reacting the resultant compound with carbon disulfide, reacting the reaction product with a compound of the formula R¹-Hal to afford a new intermediate of formula IV and reacting the intermediate with an peroxide compound.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-208654

(43) 公開日 平成8年(1996)8月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 0	9271-4C		
	1 4 4	9271-4C		
A 6 1 K 31/53	A B A			
	A B F			
	A B G			

審査請求 未請求 請求項の数17 F D (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-295899	(71) 出願人	000100492 わかもと製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
(22) 出願日	平成7年(1995)10月20日	(72) 発明者	河野 勝弘 東京都中央区日本橋室町1-5-3 わか もと製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平6-312354	(72) 発明者	秋葉 清 東京都中央区日本橋室町1-5-3 わか もと製薬株式会社内
(32) 優先日	平6(1994)11月24日	(72) 発明者	豊福 初則 東京都中央区日本橋室町1-5-3 わか もと製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

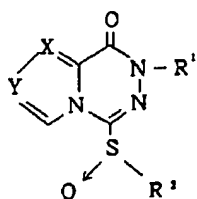
(54) 【発明の名称】 キマーゼ活性を阻害し、かつ一酸化窒素生成を抑制する新規トリアジン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 キマーゼ活性を阻害し、また一酸化窒素の生成を抑制する新規トリアジン誘導体及びその用途及び製法の提供。

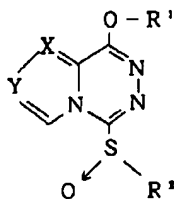
【構成】 一般式 (1)

【化1】



(1 a)

または



(1 b)

で示される新規なトリアジン誘導体。

【効果】 一般式 (1) で表される化合物は、キマーゼの活性を阻害することにより、気管支喘息、アレルギー性鼻炎及びじん麻疹の予防及び治療に有用であり、また、一酸化窒素の生成を抑制することにより、心臓及び脳血管障害、虚血性心疾患、敗血性ショック、疼痛、リ

ウマチ熱、関節炎、喘息、免疫不全、ウィルス性あるいは非ウィルス性の感染症、自己免疫疾患、および癌の予防及び治療に有用である。

1

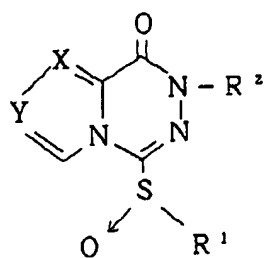
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】

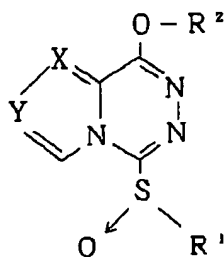
* 【化1】

*



(1 a)

または



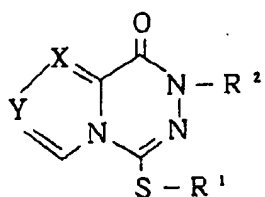
(1 b)

〔式1 a 中、XがC-CH₃、YがNを表すときは、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基を表し、R²は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基、低級アルコキシカルボニルメチル基を表す。式1 b 中、XがN、YがCHを表すとき、XがCH、YがCHを表すとき、及びXがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、あるいはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン※

※原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、或いはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表す。〕で表される化合物。

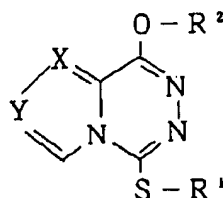
【請求項2】

【化2】



(2 a)

または



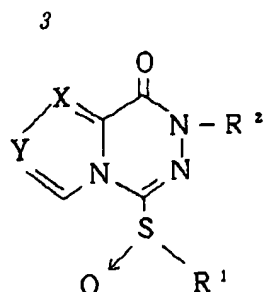
(2 b)

〔式2 a 中、XがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基を表し、R²は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基、低級アルコキシカルボニルメチル基を表す。式2 b 中、XがN、YがCHを表すとき、XがCH、YがCHを表すとき、及びXがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、あるいはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何

れか1種で置換されたベンジル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、或いはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表す。〕で表される請求項1記載の化合物を製造するための中間体。

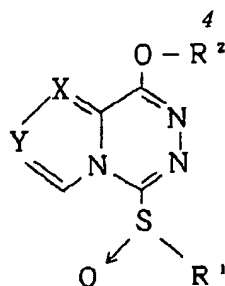
【請求項3】 一般式(1)

【化3】



(1 a)

または



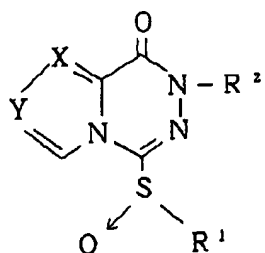
(1 b)

〔式1 a中、XがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基を表し、R²は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基、低級アルコキシカルボニルメチル基を表す。式1 b中、XがN、YがCHを表すとき、XがCH、YがCHを表すとき、及びXがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、あるいはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何*

*れか1種で置換されたベンジル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、或いはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表す。〕で表される化合物および医薬担体からなることを特徴とする医薬組成物。

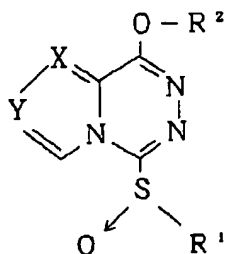
【請求項4】 一般式(1)

〔化4〕



(1 a)

または



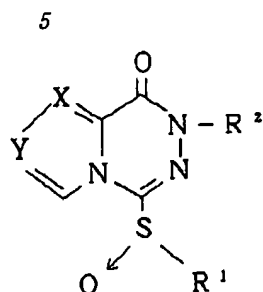
(1 b)

〔式1 a中、XがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基を表し、R²は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基、低級アルコキシカルボニルメチル基を表す。式1 b中、XがN、YがCHを表すとき、XがCH、YがCHを表すとき、及びXがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、あるいはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何

れか1種で置換されたベンジル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、或いはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表す。〕で表される化合物を有効成分とするキマーゼ活性阻害剤。

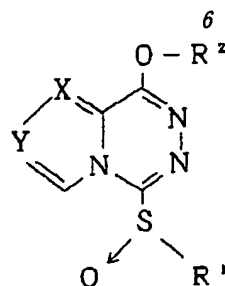
【請求項5】 一般式(1)

〔化5〕



(1 a)

または



(1 b)

〔式1 a中、XがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基を表し、R²は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基、低級アルコキシカルボニルメチル基を表す。式1 b中、XがN、YがCHを表すとき、XがCH、YがCHを表すとき、及びXがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、あるいはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、或いはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表す。〕で表される化合物を有効成分とする一酸化窒素生成の抑制剤。

【請求項6】 8-(4-クロロベンジルオキシ)-5-(4-クロロベンジルスルフィニル)イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 2-エトキシカルボニルメチル-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン, 8-(3-クロロベンジルオキシ)-5-(3-クロロベンジルスルフィニル)イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 2-(4-クロロベンジル)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン, 5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-エトキシカルボニルメチルオキシイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン, 4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-(エトキシカルボニルメチルオキシ)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン, 8-(4-メチルベンジルオキシ)-5-(4-メチルベン

ジルスルフィニル)イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 8-ヒドロキシ-5-(3-フェニルプロピルスルフィニル)イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 8-ベンチルオキシ-5-ベンチルスルフィニルイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-ヒドロキシピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-ヒドロキシ-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン, 8-フェネチルオキシ-5-フェネチルスルフィニルイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 8-(3-フェニルプロピルオキシ)-5-(3-フェニルプロピルスルフィニル)イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジンから選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項7】 4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-ヒドロキシピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 1-エトキシ-4-エチルスルフィニル-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン, 8-エトキシ-5-エチルスルフィニルイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン, 1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン, 2-(4-クロロベンジル)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン, 2-エチル-4-エチルスルフィニル-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン, 2-エトキシカルボニルメチル-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オンから選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項8】 4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-ヒドロキシピロロ [1, 2-d] [1, 2,

7

4) トリアジン, 5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-ヒドロキシミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン, 1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン, 2-(4-クロロベンジル)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン-1(2H)-オン, 2-エトキシカルボニルメチル-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン-1(2H)-オンから選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項9】 請求項6記載の化合物および医薬担体からなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項10】 請求項7記載の化合物および医薬担体からなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項11】 請求項8記載の化合物および医薬担体からなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項12】 請求項6記載の化合物を有効成分とするキマーゼ活性阻害剤。

【請求項13】 請求項7記載の化合物を有効成分とする一酸化窒素生成の抑制剤。

【請求項14】 請求項8記載の化合物を有効成分とし、キマーゼ活性を阻害し、同時に一酸化窒素生成を抑制することを特徴とする薬剤。

【請求項15】 気管支喘息、アレルギー性鼻炎及びじん麻疹の予防及び治療として有用な請求項4及び12記載のキマーゼ活性阻害剤。

【請求項16】 心臓及び脳血管障害、虚血性心疾患、敗血症性ショック、疼痛、リウマチ熱、関節炎、喘息、免疫不全、ウィルス性あるいは非ウィルス性の感染症、自己免疫疾患および癌の予防及び治療として有用な請求項5および13記載の一酸化窒素生成の抑制剤。

【請求項17】 気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、心臓及び脳血管障害、虚血性心疾患、敗血症性ショック、疼痛、リウマチ熱、関節炎、喘息、免疫不全、ウィルス性あるいは非ウィルス性の感染症、自己免疫疾患および癌の予防及び治療に有用な請求項14記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、キマーゼ活性阻害剤および一酸化窒素生成抑制剤として有用な新規なトリアジン誘導体に関する。

【0002】

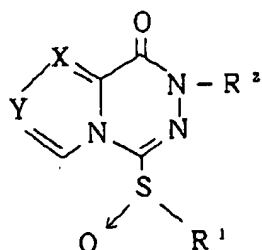
【従来の技術】 キマーゼは、肥満細胞(MC)分泌顆粒に見出されたキモトリプシン様セリンプロテアーゼで(Katunuma N. ら, Eur. J. Biochem., 52, 37-50, (1975)) 以下に述べるように炎症過程で普遍的に機能する。MCに存在する

8

キマーゼ活性を阻害するとIgEレセプターを介するヒスタミン顆粒の放出が抑制されることが見出されている(Kido H. ら, Biochem. Int., 10, 863-871, (1985), Kato Y. ら, J. Biochem., 103, 820-822, (1988), Dietze S. C., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 371, Suppl. 75-79, (1990))。また、好酸球の顆粒にもキマーゼ様酵素が局在し、脱顆粒機構に関与していることが明らかとなっている(川地康司ら, アレルギー, 42, 1591-1599, (1993))。一方、脱顆粒に伴い細胞外に放出されたキマーゼはすみやかに周囲の細胞膜に結合し(Schwartz L. B. ら, J. Immunol., 126, 2071-2078, (1981)) タイプIVコラーゲンや(Sage H. ら, J. Biol. Chem., 254, 9893-9900, (1979)) フィブロネクチン(Vartio T. ら, J. Biol. Chem., 256, 471-477, (1981)) の細胞外基質を切断し、脱顆粒でキマーゼとともに放出されたヒスタミンとともに血管透過性を亢進する(Seppa H., Inflammation, 4, 1-8, (1980))。このときキマーゼはヒスタミン作用を増強し(Rubinstein I. ら, J. Clin. Invest., 86, 555-559, (1990)) また血清アルブミンよりヒスタミン遊離ペプチドを生成する(Cochrane D. E. ら, Peptides, 14, 117-123, (1993))。更に、コラーゲン、プロテオグリカンのような細胞内基質をも切断する(Seppa H. ら, Acta. Histochem., 64, 64-70, (1979), Briggaman R. A. ら, J. Exp. Med., 160, 1027-1042, (1984))。またIgEを限定分解し、白血球遊走因子を形成し(Katunuma N. ら, In Weber G "Advances in Enzyme Regulation", Oxford, Pergamon Press 241-255, (1986)) 炎症性サイトカンの一つであるインターロイキン-1-βの前駆体を活性体に変換する(Mizutani H. ら, J. Exp. Med. 821-825, (1991))。このようにキマーゼは細静脈を介しての体液性物質の局所への動員を促進し、更にその組織への湿潤を促進する。またキマーゼは、血管作動性ペプチドの代謝に関与する。例えば、キマーゼはアンジオテンシン変換酵素以外のアンジオテンシンII(Ang II)生成酵素と考えられ(Okunishi H. ら, J. Hypertens., 2, 277-284, (1984), Urata H. ら, J. Biol. Chem., 265, 22348-22357, (1990)) Ang IIを介した血管障害後の内膜肥

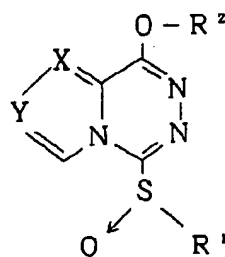
厚病変成立への役割が示唆されている (Shiota N. ら, FEBS Letter., 323, 239-242, (1993))。またキマーゼは腺細胞の分泌を亢進する (Sommerhoff C. P. ら, J. Immunol., 142, 2450-2456, (1989))。更に、アルツハイマー病におけるβ-アミロイドの蓄積への関与が示唆されている (Nelson R. B. ら, J. Neurochem., 61, 567-577, (1993))。以上のようにキマーゼはアレルギー性炎症の病像形成に深く関与すると考えられ、この酵素を阻害することで、アレルギー性疾患例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹等の予防及び治療効果が期待される。既にキマーゼ阻害活性を有するものとしていくつかのキモトリプシン様酵素阻害剤またはセリンプロテアーゼ阻害剤が報告されている。天然物としては、血漿中蛋白性プロテアーゼインヒビターであるα₁-アンチキモトリプシン (Schechter N. M. ら, J. Biol. Chem., 268, 23626-23633, (1993)) また植物由来のリマ種子トリプシンインヒビター (Schechter N. M. ら, J. Biol. Chem., 258, 2973-2978, (1983)) や微生物由来のキモスタチン (Okuno-Kuneda S. ら, Biochem. Pharmacol., 29, 1715-1722, (1980)) などがある。非天然物としては、ペプチド性クロロメチルケトン誘導体 (Powers J. C. ら, Biochem., 24, 2048-2058, (1985)) ペプチド性ホウ素誘導体 (Kato Y. ら, J. Biochem., 103, 820-822, (1988)) が報告されている。非ペプチド性合成阻害剤としては、市販のプロテアーゼ阻害剤であるジイソプロピルフルオロホスフェート (DFP)、1-1-トシルアミノ-2-フェニルエチルクロロメチルケトン (TPCK)、α-トルエンシルホニルフルオリド (PMSF) がある。しかしいずれも阻害活性および特異性において満足のいくものではない。

*



(1a)

または



(1b)

【0007】〔式1a中、XがC-CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基を表し、R²は低級アルキル基、ハ

*【0003】一方、生体内において産生される一酸化窒素は循環、神経、免疫系における生理活性物質として働いており (Nathan, C. FASEB J., 6, 3051-3064, (1992))、炎症やアレルギー反応、又、糖尿病等でも注目を集めている。(Kolb, H. ら, Immunology Today 13:157-159, (1992))、(Corbett, J. A. ら, J. Clin. Invest., 90:2384 (1992))

10 しかしながら一酸化窒素が生体内で過剰に産生、放出された場合、そのものの化学的反応性が高いため、さまざまな細胞組織障害を引き起こすことが報告されている。

(Kilbourn, R. G. ら, J. Natl. Concn Inst. 84:27 (1992))、(Nava, E. ら, Luncet. 338:1555 (1991))、(Thiemermann, C. ら, Proc, Natl, Acad, Sci. USA. 90:267, (1993))

このように一酸化窒素生成の抑制する化合物は心臓及び

20 脳血管障害、虚血性心疾患、敗血性ショック、疼痛、リウマチ熱、関節炎、喘息、免疫不全、ウィルス性あるいは非ウィルス性の感染症、自己免疫疾患および癌などの予防剤及び治療剤としての利用が期待できる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、キモトリプシン様酵素の活性、具体的にはキマーゼ活性を強力に阻害し、また一酸化窒素の生成を抑制する物質を提供することにある。

【0005】

30 【課題を解決するための手段】本発明は、キマーゼ活性の阻害および一酸化窒素の生成の抑制のために、下記一般式(1)の化合物を使用することを提案する。一般式(1)

【0006】

〔化6〕

ロゲン原子1個で置換されたベンジル基、低級アルコキシカルボニルメチル基を表す。式1b中、XがN、YがCHを表すとき、及び

11

XがC-CH₃、YがNを表すときは、R¹は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、あるいはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、或いはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表す。)で表される化合物。

【0008】上記一般式(1)において表される各基はより具体的にはそれぞれ次の通りである。「ハロゲン原子」としては、例えば塩素原子、フッ素原子等が挙げられる。「アルコキシカルボニルメチル基」としては、例えばエトキシカルボニルメチル基等が挙げられる。「低級」とは、特にことわらないかぎり1~6個の炭素原子を表す。「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチ *

12

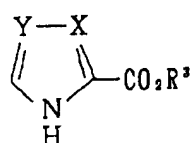
*ル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、tert-ブチル基等の炭素数1~6の直鎖状または分枝状アルキル基を挙げることができる。「ハロ低級アルキル基」としては、例えばトリフルオロメチル基等が挙げられる。

【0009】「フェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基」としては、例えば4-メチルベンジル、4-イソプロピルベンジル、4-tert-ブチルベンジル、4-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-シアノベンジル、4-フェニルベンジル基等が挙げられる。本発明の化合物は、下記の方法により製造することができる。

〔反応式-1〕

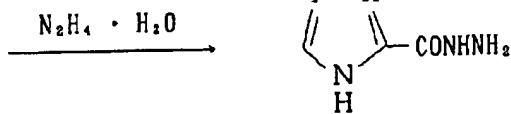
【0010】

【化7】



(3)

【0011】〔式中XおよびYは前記に同じでR³はメチル、エチル等の低級アルキル基を表す。〕化合物(3)のアルコキシカルボニル化合物とヒドラジン-水和物の反応は、適当な溶媒中、行なうことができる。用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類等を挙げることができる。化合物(3)とヒドラジン-水和物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適※



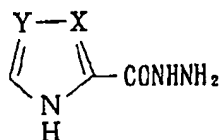
(4)

※宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも5倍モル量程度、好ましくは5倍モル~10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常20~150℃程度、好ましくは20~100℃で行なわれ、一般に1~5時間程度で反応は終了する。

〔反応式-2〕

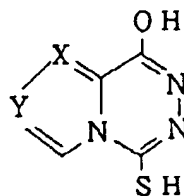
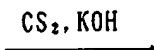
【0012】

【化8】



(4)

【0013】〔式中XおよびYは前記に同じ。〕化合物(4)のヒドラジノカルボニル化合物と二硫化炭素の反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下または非存在下に行うことができる。用いられる溶媒としては例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水

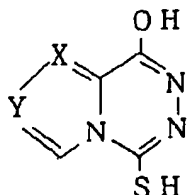


(5)

素ナトリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DA

13

BCO)等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(4)と二硫化炭素との使用割合としては、特に限定がなくひろい範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも2倍モル量程度、好ましくは2倍モル～10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常20～150℃程度、好ましくは40～100℃程度にて行*



(5)

【0015】〔式中R¹、XおよびYは前記に同じで、“hal”はハロゲン(Cl、Br、またはI)を表す。〕化合物(5)と化合物(6)の反応は、適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下にて行うことができる。用いられる不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルフォキシド、ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナト

14

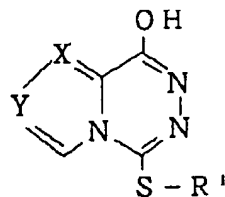
*なわれ、一般に10～30時間程度で反応は終了する。

硫黄原子のみ置換基を有する場合(R²=H)

〔反応式-3〕

【0014】

〔化9〕



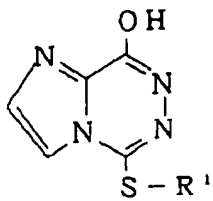
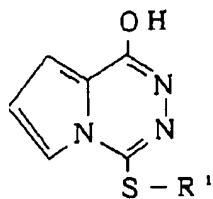
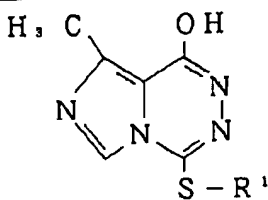
(2b)

リウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(5)と化合物(6)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を等モル量程度、好ましくは等モル～1.2倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0～50℃程度、好ましくは0～20℃程度にて行なわれ、一般に5～12時間程度で反応は終了する。反応式-3に従い合成した化合物を表1に示す。

【0016】

30 〔表1〕

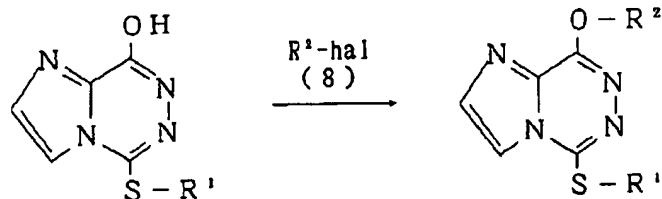
表 1

一般式	実施例	R ¹
	1	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$
	3	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
	4	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$
	5	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
	6	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$

【0017】 R¹ と R² が異なる置換基を有する場合
 【反応式-4】

* 【0018】

* 【化10】



(7b)

(2b)

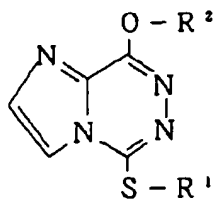
【0019】 【式中 R¹、R² は前記に同じ。】 化合物
 (7a) と化合物 (8) の反応は前記反応式-3の化合
 物 (5) と化合物 (6) の反応と同様の反応条件下にて
 行なうことができる。反応式-4に従い合成した化合物※

※を表2に示す。

【0020】

【表2】

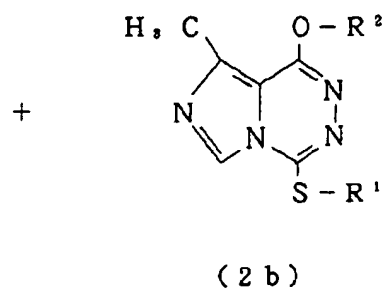
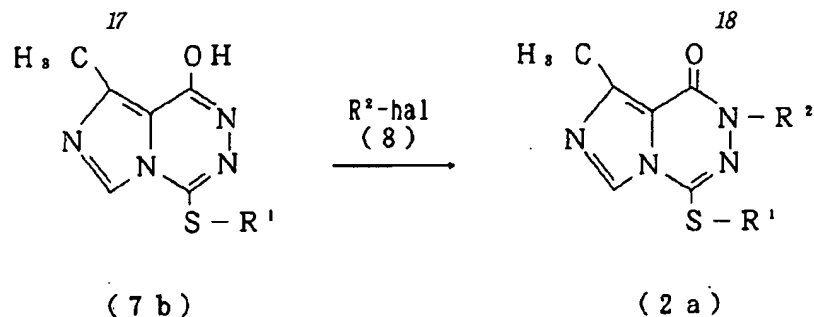
表 2

一般式	実施例	R ¹	R ²
	27	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

【0021】 (反応式-5)

【化11】

【0022】



【0023】〔式中 R^1 、 R^2 は前記に同じ。〕化合物
(7b)と化合物(8)の反応は前記反応式-3の化
合物(5)と化合物(6)の反応と同様の反応条件下にて
行なうことができる。反応式-5に従い合成した化合物*

*を表3に示す。

【0024】

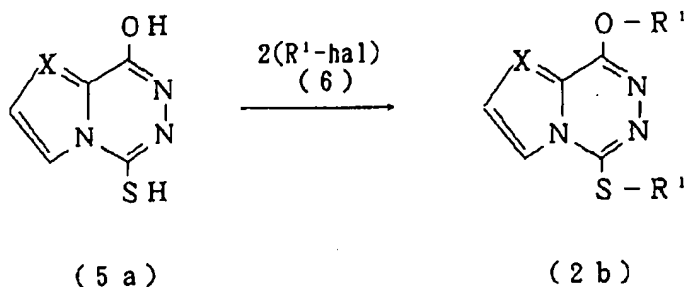
【表3】

表 3

一般式	実施例	R^1	R^2
	28a	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
	28b	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

【0025】 R^1 と R^2 が同一の置換基を有する場合
($R^1 = R^2$)
【反応式-6】

【0026】
【化12】



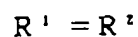
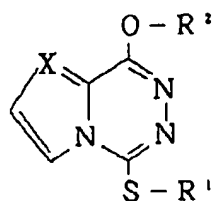
【0027】〔式中 R^1 、 X は前記に同じ。〕化合物(5 a)と化合物(6)の反応は、適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下にて行うことができる。ここで使用される溶媒および塩基性化合物は、前記反応式-3の化合物(5)に化合物(6)を反応させる方法で用いられる溶媒および塩基性化合物をいずれも使用することができる。化合物(6)の使用量としては、化合物

(5 a)に対して通常2倍モル～5倍モル量程度、好ましくは2倍モル～3倍モル量程度とするのがよい。該反応は通常0～20℃程度、好ましくは0～10℃程度にて行なわれ、一般に5～12時間程度で反応は終了する。反応式-6に従い合成した化合物を表4に示す。

【0028】

【表4】

表 4



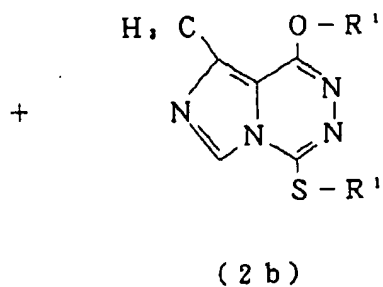
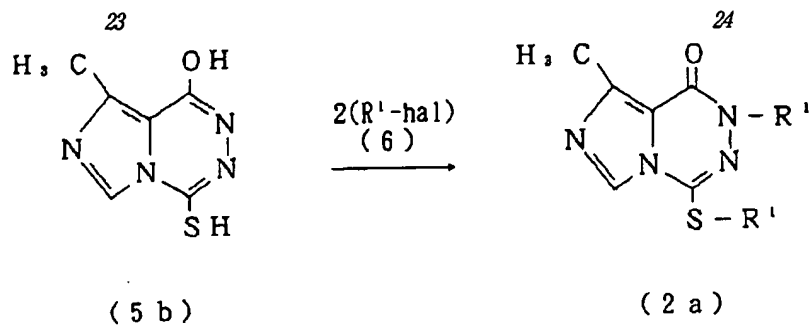
一般式

実施例	X	R ¹	実施例	X	R ¹
7	N		16	N	
8	C		17	N	
9	N		18	N	
10	N		19	N	
11	N		20	N	
12	N		21	N	
13	N		22	N	
14	N		23	N	
15	N		24	N	

【0029】〔反応式-7〕

【化13】

【0030】



【0031】〔式中 R^1 は前記に同じ。〕化合物(5b)と化合物(6)の反応は前記反応式-6の化合物(5a)と化合物(6)の反応と同様の反応条件下にて行なうことができる。反応式-7に従い合成した化合物*

*を表5に示す。

【0032】

【表5】

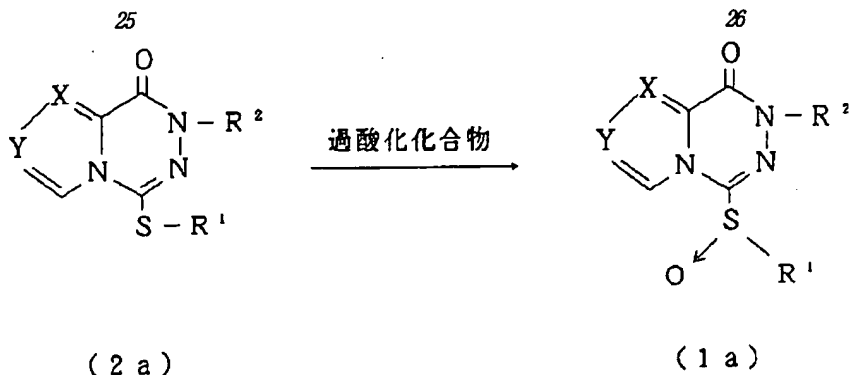
表 5

一般式	実施例	$R^1 = R^2$
	25a	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
	26a	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
	25b	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
	26b	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$

【0033】〔反応式-8〕

【化14】

【0034】



【0035】〔式中 R^1 、 R^2 、XおよびYは前記に同じ。〕化合物(2a)と過酸化化合物の反応は、適当な溶媒中に行うことができる。用いられる過酸化化合物としては例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等が挙げられ、用いられる溶媒としては例えばクロロホルム、ジクロロメタン等が挙げることができる。化合物(2a)と過酸化化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよ*

*いが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～1.5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0～50℃程度、好ましくは0～20℃にて行なわれ、一般に2～4時間程度で反応は終了する。反応式-8に従い合成した化合物を表6に示す。

【0036】

〔表6〕

表 6

一般式	実施例	R^1	R^2
	54	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
	56	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
	59	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

【0037】〔反応式-9〕

〔化15〕

【0038】



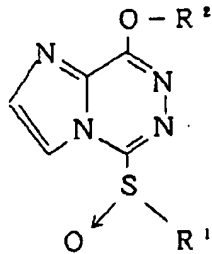
【0039】〔式中 R^1 、 R^2 、XおよびYは前記に同じ。〕化合物(2b)と過酸化化合物の反応は前記反応式-8の化合物(2a)と過酸化化合物の反応と同様の条件下にて行なうことができる。反応式-9に従い合成*

*した化合物を表7、8に示す。

【0040】

〔表7〕

表 7



一般式

実施例	R^1	R^2
3 1	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	H
3 2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	H
3 5	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
3 7	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$
3 8	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
3 9	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
4 0	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_3$
4 1	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN}$

【0041】

〔表8〕

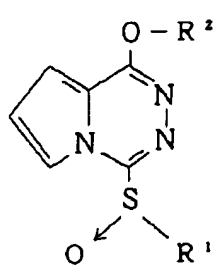
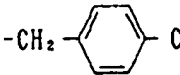
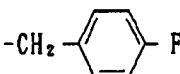
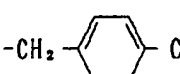
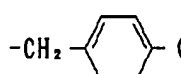
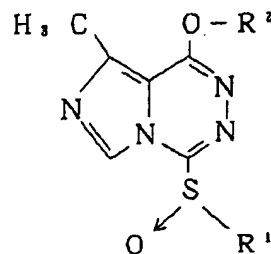
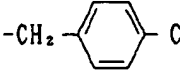
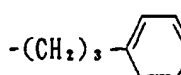
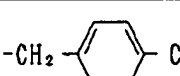
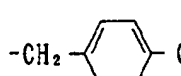


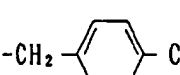
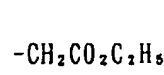
表 7 (つづき)

実施例	R ¹	R ²
4 2	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$
4 3	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$
4 4	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$
4 5	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$
4 6	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
4 7	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
4 8	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
4 9	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
5 0	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
5 1	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$
5 2	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
5 7	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

[0042]

【表 9】

表 8

一般式	実施例	R ¹	R ²
	29		H
	30		H
	36		
	33		H
	34		H
	53		
	55		
	58		

【0043】

【発明の効果】本発明化合物(1)は後述のとおり強いキマーゼ活性阻害作用および一酸化窒素生成の抑制作用を示すので、キマーゼ活性の亢進に起因すると考えられる各種疾患あるいは、一酸化窒素生成過剰に起因すると考えられる各種疾患の治療薬として有用である。以下に試験例を記載する。

【0044】〔試験例1〕

キマーゼ活性阻害の測定

a) ラット腹腔MCの調製法

Graziano F. M. らの方法 (Methods in Enzymol., 162, 501-522, (1988)) に従って Sprague Dawley (SD) 系雄性ラットより腹腔浸出細胞を採取後、75%パーコール(ファルマシア社製)液に重層し遠心分離(150×g, 15分)し、MCを精製した。(純度90%以上)

【0045】b) 酵素の精製法

キマーゼは Kido H. らの方法 (Archiv. Biochem. Biophys., 239, 436-443, (1985)) に従って、ラット腹腔MCより部

30 分精製した。すなわち、MCを数度凍結融解を繰り返し、低イオン強度緩衝液(pH6.5)でホモジナイズし遠心分離(20000×g, 20分)、沈殿物を回収し更に高イオン強度緩衝液(pH8.0)でホモジナイズし、遠心分離(20000×g, 20分)後、上清を回収し酵素を抽出した。この抽出液よりオクチルセフォース4B(ファルマシア社製)を用いた疎水クロマトグラフィーで部分精製した。

【0046】c) 酵素活性阻害の評価法

検体のジメチルスルフォキシド(DMSO)溶液0.01mlに2M塩化ナトリウムを含む0.06Mトリス・塩酸緩衝液(pH8.0)を0.25ml、更に同緩衝液に溶解した1μg/mlの酵素液0.25mlを加え37℃に加温した。5分後に、基質溶液の0.6mM N-スクシニル-L-アラニル-L-アラニル-L-プロリル-L-フェニルアラニル-L-パラニトロアニリド(シグマ社製)0.50mlを加え37℃、30分間反応させた。0.75M酢酸0.50mlを加え反応停止後、405nmでの吸光度を測定し、基質より遊離したパラニトロアニリン量を算出した。検体を含む反応液の吸光度(a)と検体

応しない盲検の吸光度 (a' および b') から阻害率を次式より求めた。

$$\text{阻害率} = \{1 - (a - a') / (b - b')\} \times 100 (\%)$$

IC_{50} 値は阻害率 50% に必要な検体の濃度 (M) とし*

*た。

〔試験結果〕結果を表9に示した。

【0047】

〔表10〕

表 9

供試化合物 (実施例番号)	キマーゼ阻害活性 IC_{50} (M)	供試化合物 (実施例番号)	キマーゼ阻害活性 IC_{50} (M)
29	3×10^{-7}	45	9×10^{-7}
30	2×10^{-6}	46	5% *
31	5×10^{-8}	47	7×10^{-6}
32	2×10^{-7}	48	3×10^{-6}
33	6×10^{-7}	49	2×10^{-7}
34	8×10^{-6}	50	3×10^{-8}
35	3×10^{-8}	51	50% *
36	3×10^{-7}	52	39% *
37	9×10^{-8}	53	6×10^{-8}
38	41% *	54	5×10^{-8}
39	-3% *	55	22% *
40	4×10^{-8}	56	8% *
41	2×10^{-6}	57	5×10^{-8}
42	11% *	58	8×10^{-8}
43	5×10^{-6}	59	3×10^{-8}
44	6×10^{-7}		

注) 表中*は、 10^{-6} M濃度でのキマーゼ活性阻害を%で示した。

【0048】〔試験例2〕

ヒスタミン遊離抑制活性の測定

a) 抗血清の調製法

SD系雄性ラット (7週齢) を予備飼育後、脾臓を摘出した。3日後に百日咳死菌 (科研製薬製) とともに 1 mg/ml 卵白アルブミン (OA、生化学工業製) を 0.25 ml づつ、ラット足趾皮下4箇所にて投与して感作した。その14日後に採血して、血清を分離し抗OA血清とした。なお、抗血清の力価をラット72時間PCA法により測定したところ $1:160$ であった。

【0049】b) ヒスタミン遊離抑制活性評価法

約 1×10^7 個のラット腹腔MCを抗OA血清 1.5 ml 、50 her. 127, 182-186, (1959) に

に浮遊し、 37°C 、60分間インキュベートし感作した。この感作MCを 0.1% ゼラチンを含むリン酸緩衝平衡塩類溶液 (PBS-G、 $\text{pH} 7.4$) で3回洗浄後、約 1×10^5 個/ ml の浮遊液とした。検体のDM SO溶液 $1 \mu\text{l}$ に 0.90 ml のMC浮遊液を加え、 37°C 、30分間ブレインキュベートし、これにPBS-Gを溶解し、 0.10 mg/ml のOA溶液を加え、 37°C 、20分間反応させた。反応終了後、氷冷し 4°C 下、 $100 \times \text{g}$ 、10分間遠心分離し、その上清を採取しヒスタミン定量に用いた。ヒスタミン定量は、Shore P. A. らの方法 (J. Pharm. Exp. T

従い行った。すなわち上清0.50mlに0.01N塩酸1.50mlを加え、更に1N水酸化ナトリウム液0.40ml、1%オルトフタルアルデヒドのメタノール溶液0.10mlを加え、氷冷下60分間放置した。その後、2Nクエン酸0.30mlを加え励起波長350nm、蛍光波長450nmで蛍光強度を測定した。検体を含む反応液の蛍光度(a)と検体含まない反応液の蛍光度(b)とそれぞれにおけるOAを加えず同操作し盲検の蛍光度(a'およびb')から阻害率を次式よ*

表

10

供試化合物 (実施例番号)	ヒスタミン遊離抑制活性 IC ₅₀ (M)
29	3×10^{-6}
31	1×10^{-7}
35	4×10^{-8}
クロモグリク酸ナトリウム	6×10^{-6}

【0051】〔試験例3〕

リポ多糖(LPS)で誘発したマクロファージ細胞の一酸化窒素(NO)産生に対する抑制効果の測定

a) 細胞培養とLPS刺激

マウス・マクロファージ由来細胞株RAW264(理化学研究所細胞銀行より入手)をフェノールレッド不含のRPMI 1640培地(10%牛胎児血清および100μg/mlカナマイシン添加)中で、95%空気および5%CO₂の雰囲気の下に37℃で培養した。細胞は96ウェル組織培養プレートに6×10⁴個/ウェルで撒き、4時間の前培養後、LPS(E Coli 055:B5株由来、DIFCO社)を添加(1μg/ml)し、活性化した。同時に供試化合物の存在下又は不存在下で培養した。

b) 産生NOの測定と産生抑制活性評価法

NOは不安定で直接測定が困難なため、その酸化産物である亜硝酸イオン(NO₂⁻)を測定した。細胞の活性化36時間後に培養上清中のNO₂⁻濃度をGreen

*り求めた。

$$\text{阻害率} = \{1 - (a - a') / (b - b')\} \times 100 (\%)$$

IC₅₀値は阻害率50%に必要な検体の濃度(M)とした。

〔試験結果〕結果を表10に示した。

【0050】

【表11】

らの方法(L. Greenら、Anal. Biochem. 126, 131-138 (1982))によって測定した。すなわち培養上清と同量のグリース試薬(1%スルファニルアミド/0.1%N-1-ナフチルエチレンジアミン・2塩酸塩/5%りん酸)を混和し、10分間、室温にて反応後に550nmの吸光度を測定した。検体を含む培養液で培養した培養上清より得られた吸光度(a)と検体を溶解したDMSO液のみを含む培養液で培養した培養上清より得られた吸光度(b)から阻害率を次式より求めた。

$$\text{阻害率} = (1 - a/b) \times 100\%$$

IC₅₀値は阻害率50%に必要な検体の濃度(M)とした。なお細胞が活性化されなかった場合には、NO₂⁻の産生は、供試化合物の存在下、又は不存在下で検出できなかった。

〔試験結果〕結果を表11に示した。

【0052】

【表12】

表 11

供試化合物 (実施例番号)	NO生成抑制活性 IC ₅₀ (M)
29	6×10^{-7}
31	3×10^{-6}
33	4 *
35	20 *
36	31 *
40	32 *
41	49 *
42	8 *
46	2×10^{-6}
53	3×10^{-6}
54	3×10^{-6}
55	1×10^{-6}
56	3×10^{-6}
59	3×10^{-6}

注) 表中*は、 10^{-5} M濃度での一酸化窒素生成の抑制活性を%で示した。

【0053】〔試験例4〕

単回投与毒性試験

a) 試験方法

一群10匹の雄性ICRマウス(4週齢)に、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁させた供試化合物を500mg/kgの用量で経口投与し、投与後14日目迄の死亡率を求めた。

〔試験結果〕本試験の結果は表12に示す通り、供試化合物にはいずれも死亡例が認められなかった。

【0054】

〔表13〕

表 12

供試化合物 (実施例番号)	死亡数/動物数
29	0/10
31	0/10
35	0/10
53	0/10
54	0/10

【0055】〔投与量〕一般式(1)で示される本化合物を上記の目的で用いるには、通常全身のあるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療目的、投与方法、処理時間などにより異なるが、通常成人ひとり当たり、1回に10mg~500mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回に1mg~200mgの範囲で1日1回から数回非経口投与される。もちろん前記したように投与量は種々の条件で移動するので、上記投与範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0056】経口、非経口投与の為の製剤化は、通常の薬学的に許容できる担体を用い、常法により製造する。用いることができる医薬担体は、固体または液体でよい。固体担体には、乳糖、白陶土、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸が包含される。液体担体にはシロップ、ピーナツ油、オリーブ油および水が包含される。同様に、担体あるいは希釈剤には、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルの単独

またはワックスとの併用のようないずれも遅延物質が含まれる。注射剤、点眼剤などを調整する場合は、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶性剤などを添加し、必要ならば凍結乾燥などを行って、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射、点滴注射剤とする。

【0057】

【実施例】以下、参考例及び実施例により本発明を詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

【参考例1】

2-ヒドラジノカルボニルイミダゾール
2-エトキシカルボニルイミダゾール (2.1g, 15mmol) のエタノール (20ml) 溶液に、室温にて80%ヒドラジン-水和物 (4.6g, 75mmol) を添加した。得られた溶液を2時間攪拌した後、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して、表題の化合物 (1.7g, 90.0%) を得た。

【0058】【参考例2】

2-ヒドラジノカルボニルピロール
表題化合物は以下記載の文献に従い合成した。J. Am. Chem. Soc., 75, 1933 (1953) ハリー, L, イールら、収率90.0%

【参考例3】

5-メチル-4-ヒドラジノカルボニルイミダゾール
5-メチル-4-エトキシカルボニルイミダゾール (30.8g, 0.2mol) を80%ヒドラジン-水和物 (120ml) に溶解した。得られた溶液を穏やかに4時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して表題の化合物 (23.6g, 84.4%) を得た。

【0059】【参考例4】

8-ヒドロキシ-5-メルカプトイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン
2-ヒドラジノカルボニルイミダゾール (3.7g, 30mmol) のエタノール (250ml) 懸濁溶液に、室温にて二硫化炭素 (11.4g, 0.15mol) を添加した。得られた溶液を1.5時間攪拌した後、85%水酸化カリウム (2.3g, 36mmol) を少量ずつ添加した。反応液を1時間かけて加熱還流するまで昇温し15時間加熱還流した後、溶媒を減圧除去し、残渣を氷水 (150ml) に溶解した。得られた溶液を酢酸性として析出物を濾取、水洗、乾燥し表題の化合物 (4.3g, 86.9%) を得た。

【0060】【参考例5】

1-ヒドロキシ-4-メルカプトピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

参考例4と同様にして表題の化合物を得た。収率64.6%

【参考例6】

1-ヒドロキシ-4-メルカプト-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン

参考例4と同様にして表題の化合物を得た。収率71.6%

【0061】【実施例1】

5-(4-クロロベンジルチオ)-8-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン
8-ヒドロキシ-5-メルカプトイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン (0.5g, 3mmol) のジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に、氷冷下にて95%水酸化カリウム (0.2g, 3.6mmol)、p-クロロベンジルククロライド (0.53g, 3mmol) を添加した。得られた溶液を室温にて6時間攪拌した後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して表題の化合物 (0.6g, 77.4%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 4.49 (2H, s), 7.23 (2H, d, J=4.88Hz), 7.30 (2H, d, J=8.31Hz), 7.41 (2H, d, J=8.31Hz)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3400, 1620, 1530, 1485, 1465, 1445, 1215, 1130, 1110, 1090

融点 237.5-239.5℃

【0062】【実施例2】

8-ヒドロキシ-5-(3-フェニルプロピルチオ)イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン
8-ヒドロキシ-5-メルカプトイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン (0.3g, 2mmol) のジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に、氷冷下にて無水炭酸カリウム (0.2g, 2.1mmol)、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (0.4g, 2.1mmol) を添加した。得られた溶液を室温にて6時間攪拌した後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して表題の化合物 (0.3g, 44.5%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.18 (2H, quint, J=7.33Hz), 2.80 (2H, t, J=7.33Hz), 3.30 (2H, t, J=7.32Hz), 7.18-7.35 (7H, m)

IR ν_{max}, cm⁻¹

2720, 2625, 1620, 1540, 1480, 1450, 1410, 1220, 1140, 1110

融点 158.0-160.0℃

【0063】【実施例3】

4-(4-クロロベンジルチオ)-1-ヒドロキシピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

1-ヒドロキシ-4-メルカプトピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン (1.6g, 10mmol) のジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に、氷水下にて90%tert-ブトキシカリウム (1.5g, 12mmol)、p-クロロベンジルククロライド (1.9

41

g, 12mmol) を添加した。得られた溶液を室温にて6時間攪拌した後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して表題の化合物 (2.8g, 97.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.43 (2H, s), 6.31-6.34 (1H, m), 6.80-6.86 (1H, m), 7.01-7.04 (1H, m), 7.23-7.64 (5H, m)

9.76 (1H, br-s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

3170, 3120, 1630, 1610, 1530, 1490, 1410, 1200, 1140, 1100

融点 162.0-163.0°C

【0064】〔実施例4〕

4-(4-フルオロベンジルチオ)-1-ヒドロキシピロロ [1.2-d] [1, 2, 4] トリアジン

実施例1と同様にして表題の化合物を得た。収率83.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.45 (2H, s), 6.26-6.35 (1H, m), 6.81-7.16 (4H, m), 7.38-7.64 (4H, m), 9.90 (1H, br-s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

3430, 3170, 3120, 1620, 1610, 1510, 1485, 1220, 1130, 1070

融点 120.0-122.0°C

【0065】〔実施例5〕

4-(4-クロロベンジルチオ)-1-ヒドロキシ-8-メチルイミダゾ [1.5-d] [1, 2, 4] トリアジン

実施例3と同様にして表題の化合物を得た。収率79.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.46 (3H, s), 3.31 (1H, s), 4.51 (2H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.30\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.30\text{Hz}$), 7.72 (1H, s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

3400, 3050, 2925, 2850, 1620, 1480, 1405, 1320, 1220, 1095, 1070, 1015, 960

融点 178.0-180.5°C

【0066】〔実施例6〕

1-ヒドロキシ-8-メチル-4-(3-フェニルプロピルチオ)イミダゾ [1.5-d] [1, 2, 4] トリアジン

実施例2と同様にして表題の化合物を得た。収率45.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

42

δ : 2.16 (2H, quint, $J=7.57\text{Hz}$), 2.64 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J=7.57\text{Hz}$), 3.27 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.17-7.31 (5H, m), 7.65 (1H, s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

1610, 1480, 1310, 1250, 1220, 1140, 1050, 950

融点 165.0-167.0°C

10 【0067】〔実施例7〕

8-(4-クロロベンジルオキシ)-5-(4-クロロベンジルチオ)イミダゾ [1.2-d] [1, 2, 4] トリアジン

8-ヒドロキシ-5-メルカプトイミダゾ [1.2-d] [1, 2, 4] トリアジン (1.0g, 6mmol) のジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に、氷冷下にて90%tert-ブトキシカリウム (2.0g, 15mmol)、p-クロロベンジルクロライド (2.3g, 14mmol) を添加した。得られた溶液を室温にて24時間攪拌した後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して表題の化合物 (2.1g, 82.6%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.47 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.10-7.41 (10H, m)

IR_{KBr} , cm^{-1}

3430, 1600, 1490, 1465, 1425, 1280, 1215, 1165, 1090, 1060, 1010

30

融点 152.5-154.0°C

実施例7と同様にして実施例8から24の化合物を得た。

【0068】〔実施例8〕

1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルチオ)ピロロ [1.2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 78.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

40

δ : 4.41 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.28 (1H, dd, $J=2.57\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=1.84\text{Hz}$), 6.88-6.90 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J=8.43\text{Hz}$), 7.24-7.31 (3H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.43\text{Hz}$)

IR_{KBr} , cm^{-1}

1600, 1490, 1470, 1400, 1190, 1070, 1010

融点 130.5-132.0°C

【0069】〔実施例9〕

8-(4-メチルベンジルオキシ)-5-(4-メチル

ベンジルチオ) イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4]
トリアジン

収率 79.4%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.32 (6H, s), 4.49 (2H, s),
5.69 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.1
2-7.25 (7H, m), 7.32 (2H, d, J=

8.06Hz)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3100, 2900, 1600, 1520, 1480, 10
1460, 1420, 1210, 1160, 1100,
1060

融点 149.0-151.0℃

【0070】〔実施例10〕

8-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-5-(4-
イソプロピルベンジルチオ) イミダゾ [1, 2-d]
[1, 2, 4] トリアジン

収率 18.5%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.21 (3H, s), 1.22 (3H, s), 20
1.24 (3H, s), 1.25 (3H, s), 2.8
8 (2H, quint, J=6.84Hz), 4.51
(2H, s), 5.70 (2H, s)

7.18-7.25 (7H, m), 7.37 (2H,
d, J=8.06Hz)

IR ν_{max}, cm⁻¹

2950, 1600, 1480, 1420, 1270,
1210, 1140, 1100, 1080, 1000

融点 97.0-101.0℃

【0071】〔実施例11〕

8-[4-(tert-ブチル)ベンジルオキシ]-5-
-[4-(tert-ブチル)ベンジルチオ] イミダゾ
[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 80.6%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.29 (9H, s), 1.30 (9H, s),
4.51 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.0
9 (1H, s), 7.17-7.24 (3H, m),
7.34-7.40 (6H, m)

IR ν_{max}, cm⁻¹

2950, 1600, 1520, 1480, 1420,
1280, 1200, 1100, 1060

融点 154.0-156.0℃

【0072】〔実施例12〕

8-(4-シアノベンジルオキシ)-5-(4-シアノ
ベンジルチオ) イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4]
トリアジン

収率 72.0%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 4.52 (2H, s), 5.81 (2H, s),

7.15 (1H, s), 7.23-7.34 (3H,
m), 7.56-7.65 (6H, m)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3350, 2210, 1610, 1470, 1420,
1270, 1170, 1100

融点 189.0-191.0℃

【0073】〔実施例13〕

8-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-5-
(4-トリフルオロメチルベンジルチオ) イミダゾ
[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 75.0%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 4.54 (2H, s), 5.82 (2H, s),
7.13 (1H, s), 7.32 (3H, d, J=7.
57Hz), 7.56-7.65 (6H, m)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3450, 1600, 1470, 1330, 1170,
1140, 1070

融点 114.0-115.0℃

【0074】〔実施例14〕

8-(3-クロロベンジルオキシ)-5-(3-クロロ
ベンジルチオ) イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4]
トリアジン

収率 58.0%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 4.48 (2H, s), 5.73 (2H, s),
7.11 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.4
5 (1H, s)

7.54-7.64 (6H, m),

30 IR ν_{max}, cm⁻¹

3450, 1700, 1470, 1420, 1270,
1210, 1090

融点 105.0-106.0℃

【0075】〔実施例15〕

8-(4-フェニルベンジルオキシ)-5-(4-フェ
ニルベンジルチオ) イミダゾ [1, 2-d] [1, 2,
4] トリアジン

収率 60.9%

¹H-NMR (CDCl₃)

40 δ: 4.58 (2H, s), 5.79 (2H, s),
7.14 (1H, d, J=1.25Hz), 7.28-
7.85 (19H, m)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3025, 1600, 1485, 1470, 1410,
1260, 1090, 1055, 1000

融点 109.0-111.0℃

【0076】〔実施例16〕

8-フェネチルオキシ-5-フェネチルチオイミダゾ
[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 69.1%

45

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.15 (4H, q, $J=7.32\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 4.74 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=1.20\text{Hz}$), 7.11-7.36 (11H, m)

 IR_{NaCl} cm^{-1}

3025, 2925, 1600, 1495, 1465, 1450, 1435, 1260, 1195, 1140, 1090, 1060

【0077】〔実施例17〕

8-(3-フェニルプロポキシ)-5-(3-フェニルプロピルチオ)イミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4]
トリアジン

収率 96.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.13-2.25 (4H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=7.33\text{Hz}$), 3.30 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.14-7.35 (12H, m)

 IR_{NaBr} cm^{-1}

3025, 2950, 1610, 1480, 1280, 1200, 1100, 920

融点 64.0-65.0°C

【0078】〔実施例18〕

8-エトキシ-5-エチルチオイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 52.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.49 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 1.51 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 3.32 (2H, q, $J=7.32\text{Hz}$), 4.56 (2H, q, $J=7.32\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.24 (1H, s)

 IR_{NaBr} cm^{-1}

3100, 2950, 1600, 1470, 1260, 1180, 1160, 1110, 1060, 1000

融点 89.0-91.0°C

【0079】〔実施例19〕

8-プロポキシ-5-プロピルチオイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 47.4%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.93 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 1.83-1.93 (4H, m), 3.28 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 4.47 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, s)

 IR_{NaBr} cm^{-1}

3100, 2950, 1600, 1470, 1280, 1180, 1160, 1110, 1060, 1000

46

1180, 1150, 1110

融点 73.5-74.5°C

【0080】〔実施例20〕

8-ブトキシ-5-ブチルチオイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 36.6%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.96 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 1.32-1.61 (4H, m), 1.82-1.93 (4H, m), 3.32-3.56 (2H, m), 4.55 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, s)

 IR_{NaBr} cm^{-1}

2950, 2860, 1600, 1460, 1380, 1260, 1080, 1060

融点 67.5-68.0°C

【0081】〔実施例21〕

8-ペンチルオキシ-5-ペンチルチオイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 44.1%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.86-0.94 (6H, m), 1.31-1.50 (8H, m), 1.78-1.86 (4H, m), 3.30 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, s)

 IR_{NaCl} cm^{-1}

2950, 2925, 1600, 1470, 1270, 1100, 1060

【0082】〔実施例22〕

8-ヘキシルオキシ-5-ヘキシルチオイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 43.4%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.87-0.91 (6H, m), 1.31-1.58 (12H, m), 1.77-1.86 (4H, m), 3.30 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, s)

 IR_{NaCl} cm^{-1}

2950, 2850, 1600, 1470, 1380, 1270, 1100, 1060

【0083】〔実施例23〕

8-(3-クロロプロピル)オキシ-5-(3-クロロプロピル)チオイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

収率 21.8%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.29-2.39 (4H, m), 3.46 (2

47

H, t, J=6.84 Hz), 3.54 (2H, t, J=6.10 Hz), 3.71 (2H, t, J=6.10 Hz), 4.68 (2H, t, J=6.84 Hz), 7.21 (1H, s), 7.26 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3300, 1600, 1470, 1440, 1270, 1190, 1100, 920

融点 71.0-72.0℃

【0084】〔実施例24〕

8-エトキシカルボニルメチルオキシ-5-エトキシカルボニルメチルチオイミダゾ〔1.2-d〕〔1,2,4〕トリアジン

収率 33.0%

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ: 1.27 (6H, dt, J=7.08, 7.08 Hz), 4.24 (4H, q, J=7.08 Hz), 5.40 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.65 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1750, 1740, 1470, 1310, 1230

融点 112.0-114℃

【0085】〔実施例25〕

2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルチオ)-8-メチルイミダゾ〔1.5-d〕〔1,2,4〕トリアジン-1(2H)-オン(a)と1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルチオ)-8-メチルイミダゾ〔1.5-d〕〔1,2,4〕トリアジン(b)

1-ヒドロキシ-4-メルカプト-8-メチルイミダゾ〔1.5-d〕〔1,2,4〕トリアジン(3.0g, 16.5mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)溶液に、氷冷下にて90%tert-ブトキシカリウム(4.6g, 41.3mmol)、p-クロロベンジルクロライド(6.2g, 38.5mmol)を添加した。得られた溶液を室温にて24時間攪拌した後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗、乾燥した。得られた結晶を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Art. 7734100gベンゼン:酢酸エチル=10:1→5:1)で分離精製した。第一溶出液を濃縮し、表題化合物(a)(3.6g, 50.4%)を得た。また、第二溶出液を濃縮し表題化合物(b)(3.0g, 42.5%)を得た。

(a)

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.47 (3H, s), 4.43 (2H, s), 5.54 (2H, s), 7.10 (2H, d, J=8.31 Hz), 7.26-7.39 (6H, m), 7.57 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1620, 1500, 1480, 1410, 1300

48

1220, 1080, 1020, 980

融点 161.0-163.0℃

(b)

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2.49 (3H, s), 4.45 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=8.30 Hz), 7.27-7.41 (6H, m), 7.56 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1610, 1550, 1500, 1470, 1100, 1020

融点 161.0-163.0℃

【0086】〔実施例26〕

2-エチル-4-エチルチオ-8-メチルイミダゾ〔1.5-d〕〔1,2,4〕トリアジン-1(2H)-オン(a)と1-エトキシ-4-エチルチオ-8-メチルイミダゾ〔1.5-d〕〔1,2,4〕トリアジン(b)

実施例25と同様にし、得られた両化合物をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離精製し表題の化合物をそれぞれ得た。収率(a)22.0%(b)16.0%

(a)

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.46 (3H, t, J=7.33 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.32 Hz), 2.61 (3H, s), 3.28 (2H, q, J=7.33 Hz), 3.97 (2H, q, J=7.33 Hz), 7.52 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

2975, 2925, 1610, 1480, 1370, 1150, 1040

MS (EI)

254 (M⁺)

(b)

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.45 (3H, t, J=7.08 Hz), 1.52 (3H, t, J=7.32 Hz), 2.50 (3H, s), 3.30 (2H, q, J=7.32 Hz), 4.40 (2H, q, J=7.08 Hz), 7.51 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3100, 2975, 2925, 1610, 1480, 1280, 1200, 1180, 1080

融点 79.0-80.5℃

【0087】〔実施例27〕

5-(4-クロロベンジルチオ)-8-エトキシカルボニルメチルオキシイミダゾ〔1.2-d〕〔1,2,4〕トリアジン

実施例1で得られた5-(4-クロロベンジルチオ)-

8-ヒドロキシイミダゾ〔1.2-d〕〔1,2,4〕

トリアジン (1.5 g, 5.53 mmol) のジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、氷冷下にて 90% tert-ブトキシカリウム (0.98 g, 7.9 mmol)、臭化酢酸エチル (1.05 g, 6.3 mmol) を添加した。得られた溶液を室温にて 20 時間攪拌した後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、乾燥して表題の化合物 (0.8 g, 40.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.27 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.74 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J=0.98\text{ Hz}$), 7.28-7.40 (5H, m)

IR_{KBr} , cm^{-1}

1760, 1740, 1480, 1240, 1100

融点 126.5-128.0°C

【0088】〔実施例 28〕

4-(4-クロロベンジルチオ)-2-エトキシカルボニルメチル-8-メチルイミダゾ [1.5-d] (1, 2, 4) トリアジン-1 (2H)-オン (a) と 4-(4-クロロベンジルチオ)-1-エトキシカルボニルメチルオキシ-8-メチルイミダゾ [1.5-d] (1, 2, 4) トリアジン (b)

実施例 5 で得た化合物を、実施例 27 と同様にした。得られた両化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し表題の化合物をそれぞれ得た。

収率 (a) 34.0% (b) 20.6%

(a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.30 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.55 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.45 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.55\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

1740, 1620, 1500, 1480, 1380, 1360, 1220, 1160, 1100, 1030

融点 118.0-119.0°C

(b)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.26 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.44 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

1740, 1620, 1500, 1480, 1380, 1230, 1080, 1030, 1020

融点 139.0-146.0°C

【0089】〔実施例 29〕

4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-ヒドロキシピロロ [1.2-d] (1, 2, 4) トリアジン

実施例 3 で得られた 4-(4-クロロベンジルチオ)-1-ヒドロキシピロロ [1.2-d] (1, 2, 4) トリアジン (0.3 g, 1 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、氷冷下にて 80% m-クロロ過安息香酸 (0.25 g, 1.2 mmol) を添加した。得られた溶液を氷冷下にて 2 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗後、濃縮し残渣をエタノールに溶解し活性炭処理した。エタノール溶液を濃縮し得られた結晶を再結晶 (ベンゼン/ヘキサン) し表題の化合物 (0.2 g, 65.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.61 (2H, d, $J=5.37\text{ Hz}$), 6.37-6.41 (1H, m), 6.98-7.35 (6H, m), 7.36 (1H, s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

3400, 3200, 1610, 1510, 1485, 1400, 1125, 1090, 1065

融点 138.0-140.0°C

実施例 29 と同様にして実施例 30 から 59 の化合物を得た。

【0090】〔実施例 30〕

4-(4-フルオロベンジルスルフィニル)-1-ヒドロキシピロロ [1.2-d] (1, 2, 4) トリアジン

収率 35.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.61 (2H, d, $J=5.37\text{ Hz}$), 6.37-6.41 (1H, m), 6.98-7.11 (4H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 9.61 (1H, br s)

IR_{KBr} , cm^{-1}

3450, 3080, 1610, 1510, 1395, 1220, 1160, 1130, 1060

融点 155.5-157.0°C

【0091】〔実施例 31〕

5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-ヒドロキシイミダゾ [1.2-d] (1, 2, 4) トリアジン

収率 84.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / $\text{CD}_3\text{OD}=5/1$)

δ : 4.68 (2H, d, $J=2.93\text{ Hz}$), 7.24-7.35 (6H, m)

IR_{KBr} , cm^{-1}

3450, 1615, 1520, 1485, 1380, 1130, 1100, 1065, 1000

融点 177.5-179.0°C

【0092】〔実施例 32〕

8-ヒドロキシ-5-(3-フェニルプロピルスルフィニル)-イミダゾ [1.2-d] (1, 2, 4) トリアジン

ン

収率 89.4%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.11-2.28 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 3.30-3.52 (2H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.43 (2H, d, $J=7.33\text{Hz}$)

 IR_{KBr} , cm^{-1}

2800, 1630, 1530, 1500, 1450, 1400, 1070, 1010

融点 161.0-166.0℃

【0093】〔実施例33〕

4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-ヒドロキシ-8-メチルイミダゾ〔1.5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 67.8%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.51 (3H, s), 4.79 (2H, dd, $J=17.13\text{Hz}$, 12.69Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.30\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.30\text{Hz}$), 7.79 (1H, s)

 IR_{KBr} , cm^{-1}

3400, 3100, 2910, 2850, 1610, 1565, 1490, 1405, 1320, 1090, 1060, 1015, 945

融点 168.0-170.0℃

【0094】〔実施例34〕

1-ヒドロキシ-8-メチル-4-(3-フェニルプロピルスルフィニル)イミダゾ〔1.5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 28.2%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.11-2.29 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-2.85 (2H, m), 3.30-3.53 (2H, m), 7.17-7.31 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, s)

 IR_{KBr} , cm^{-1}

3100, 1600, 1570, 1460, 1350, 1320, 1260, 1060, 950

融点 170.0-172.0℃

【0095】〔実施例35〕

8-(4-クロロベンジルオキシ)-5-(4-クロロベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1.2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 78.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.63 (2H, s), 5.73 (2H, s), 7.15-7.35 (10H, m)

 IR_{KBr} , cm^{-1}

3430, 1595, 1485, 1410, 1275, 1070, 1010

1090, 1070, 1010

融点 161.0-162.0℃

【0096】〔実施例36〕

1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)ピロロ〔1.2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 72.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 5.37 (2H, d, $J=4.56\text{Hz}$), 5.64 (2H, s), 6.34 (2H, dd, $J=3.90$, 2.93Hz), 6.99 (2H, d, $J=3.90\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.55\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.54\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.54\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.55\text{Hz}$)

 IR_{KBr} , cm^{-1}

1600, 1490, 1080, 1090, 1010

融点 138.0-139.0℃

【0097】〔実施例37〕

8-(4-メチルベンジルオキシ)-5-(4-メチルベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1.2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 70.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.30 (2H, s), 2.33 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J=0.97\text{Hz}$), 5.70 (2H, s), 7.08-7.17 (9H, m), 7.32 (1H, d, $J=0.97\text{Hz}$)

 IR_{KBr} , cm^{-1}

2900, 1600, 1520, 1480, 1460, 1280, 1080

融点 119.0-126.0℃

【0098】〔実施例38〕

8-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-5-(4-イソプロピルベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1.2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 93.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.17-1.24 (12H, m), 2.81-2.94 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.72 (2H, s), 7.17-7.31 (10H, m)

 IR_{KBr} , cm^{-1}

2950, 1600, 1520, 1490, 1460, 1420, 1260, 1060

MS (EI)

448 (M^+)

【0099】〔実施例39〕

8-(4-tert-ブチルベンジルオキシ)-5-(4-tert-ブチルベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1.2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

53

収率 36.5%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.28 (9H, d, $J=3.17\text{Hz}$), 1.30 (9H, d, $J=3.17\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 5.73 (2H, s), 7.18-7.27 (5H, m), 7.31-7.38 (5H, m)

IR ν_{max} , cm^{-1}

2950, 1600, 1460, 1360, 1260, 1100, 1050

融点 166.0-168.0°C

【0100】〔実施例40〕

8-(3-クロロベンジルオキシ)-5-(3-クロロベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 46.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.66 (2H, t, $J=13.43\text{Hz}$), 5.68 (2H, t, $J=13.43\text{Hz}$), 7.03-7.29 (10H, m)

IR ν_{max} , cm^{-1}

3000, 1600, 1480, 1430, 1220, 1090

融点 110.0-112.0°C

【0101】〔実施例41〕

8-(4-シアノベンジルオキシ)-5-(4-シアノベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 82.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.89 (2H, dd, $J=12.45, 24.90\text{Hz}$), 5.86 (2H, s), 7.37 (3H, d, $J=7.08\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.06\text{Hz}$), 7.81-7.84 (5H, m)

IR ν_{max} , cm^{-1}

3430, 2220, 1600, 1500, 1460, 1420

融点 179.0-180.0°C

【0102】〔実施例42〕

8-(4-トリフルオロベンジルオキシ)-5-(4-トリフルオロメチルベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 85.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.71 (2H, s), 5.84 (2H, s), 7.24 (2H, d, $J=7.56\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.06\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.06\text{Hz}$), 7.58-7.63 (4H, m)

IR ν_{max} , cm^{-1}

3430, 1600, 1420, 1330, 1170

54

1120, 1070, 1020

融点 116.0-117.0°C

【0103】〔実施例43〕

8-(4-フェニルベンジルオキシ)-5-(4-フェニルベンジルスルフィニル)イミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 78.2%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.72 (2H, s), 5.80 (2H, s), 7.22-7.64 (20H, m)

IR ν_{max} , cm^{-1}

1600, 1490, 1465, 1410, 1265, 1090, 1065

融点 106.0-107.0°C

【0104】〔実施例44〕

8-フェネチルオキシ-5-フェネチルスルフィニルイミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 84.8%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.13 (2H, t, $J=7.08\text{Hz}$), 3.18-3.32 (2H, m), 3.56-3.85 (2H, m), 4.76 (2H, t, $J=7.08\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=0.73\text{Hz}$), 7.09-7.36 (11H, m)

IR ν_{max} , cm^{-1}

3025, 2925, 1585, 1490, 1455, 1350, 1265, 1145, 1195, 1090, 1060

融点 84.0-85.0°C

30 【0105】〔実施例45〕

8-(3-フェニルプロピルオキシ)-5-(3-フェニルプロピルスルフィニル)イミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 84.9%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.19-2.30 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.57\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=7.57\text{Hz}$), 3.30-3.41 (1H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 4.56 (2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.14-7.38 (12H, m)

IR ν_{max} , cm^{-1}

3075, 2925, 1600, 1490, 1460, 1450, 1260, 1080, 920

融点 82.5-84.0°C

【0106】〔実施例46〕

8-エトキシ-5-エチルスルフィニルイミダゾ〔1, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

収率 92.0%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

55

δ : 1.45 (3H, t, $J=7.33$ Hz), 1.52 (3H, t, $J=7.32$ Hz), 3.47 (2H, q, $J=7.33$ Hz), 4.60 (2H, q, $J=7.32$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, s)

IR ν_{KBr} , cm^{-1}

3100, 2975, 2925, 1600, 1500, 1460, 1380, 1270, 1080

融点 79.0-81.5°C

【0107】〔実施例47〕

8-プロポキシ-5-プロピルスルフィニルイミダゾ
〔1.2-d〕〔1,2,4〕トリアジン

収率 70.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.98 (3H, t, $J=7.33$ Hz), 1.15 (3H, t, $J=7.33$ Hz), 1.84-2.02 (4H, m), 3.29-3.55 (2H, m), 4.52 (2H, t, $J=7.33$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.31 (1H, s)

IR ν_{KBr} , cm^{-1}

3100, 2950, 1600, 1490, 1460, 1380, 1350, 1260, 1150, 1080

融点 73.5-74.5°C

【0108】〔実施例48〕

8-ブトキシ-5-ブチルスルフィニルイミダゾ〔1.2-d〕〔1,2,4〕トリアジン

収率 90.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.96 (3H, t, $J=7.32$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.32$ Hz), 1.32-1.61 (4H, m), 1.82-1.93 (4H, m), 3.32-3.56 (2H, m), 4.55 (2H, t, $J=7.32$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, s)

IR ν_{NaCl} , cm^{-1}

2950, 2860, 1600, 1460, 1380, 1260, 1080, 1060

MS (EI)

296 (M^+)

【0109】〔実施例49〕

8-ペンチルオキシ-5-ペンチルスルフィニルイミダ
ゾ〔1.2-d〕〔1,2,4〕トリアジン

収率 93.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0.88-0.94 (6H, m), 1.32-1.55 (8H, m), 1.79-1.99 (4H, m), 3.31-3.55 (2H, m), 4.54 (2H, t, $J=7.08$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.32 (1H, s)

IR ν_{NaCl} , cm^{-1}

56

2950, 2850, 1710, 1590, 1460, 1350, 1260, 1140, 1090, 1060

MS (EI)

324 (M^+)

【0110】〔実施例50〕

8-ヘキシルオキシ-5-ヘキシルスルフィニルイミダ
ゾ〔1.2-d〕〔1,2,4〕トリアジン

収率 95.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ : 0.72-0.89 (6H, m), 1.32-1.51 (12H, m), 1.83-1.91 (4H, m), 3.31-3.55 (2H, m), 4.54 (2H, t, $J=7.32$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.30 (1H, s)

IR ν_{NaCl} , cm^{-1}

2950, 2925, 2850, 1710, 1590, 1460, 1380, 1260, 1090, 1060

MS (EI)

352 (M^+)

20 【0111】〔実施例51〕

8-(3-クロロプロピル)オキシ-5-(3-クロ
ロプロピル)スルフィニルイミダゾ〔1.2-d〕〔1,2,4〕トリアジン

収率 65.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.31-2.49 (4H, m), 3.53-3.65 (4H, m), 3.73 (2H, t, $J=5.62$ Hz), 4.74 (2H, t, $J=6.84$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.32 (1H, s)

30 IR ν_{NaCl} , cm^{-1}

1600, 1480, 1460, 1270, 1100, 1080

融点 56.0-57.5°C

【0112】〔実施例52〕

8-エトキシカルボニルメチルオキシ-5-エトキシ
カルボニルメチルスルフィニルイミダゾ〔1.2-d〕
〔1,2,4〕トリアジン

収率 62.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

40 δ : 1.19 (3H, t, $J=7.08$ Hz), 1.20 (3H, t, $J=7.08$ Hz), 4.16 (4H, q, $J=7.08$ Hz), 4.38 (2H, dd, $J=31.74, 31.74$ Hz), 5.25 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.28 (1H, s)

IR ν_{NaCl} , cm^{-1}

1740, 1600, 1470, 1300, 1220, 1100, 1020

MS (EI)

311 ($\text{M}^+ - 1$)

50 【0113】〔実施例53〕

57

1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ (1. 5-d) (1, 2, 4) トリアジン

収率 93. 3%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2. 42 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 54 (2H, s), 7. 10 (2H, d, J=8. 31Hz), 7. 26-7. 39 (6H, m), 7. 57 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1620, 1500, 1480, 1410, 1300, 1220, 1080, 1020, 980

融点 138. 0-140. 0℃

[0114] [実施例54]

2-(4-クロロベンジル)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ (1. 5-d) (1, 2, 4) トリアジン-1 (2H)-オン

収率 94. 2%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 2. 50 (3H, s), 4. 63 (2H, d, J=3. 90Hz), 5. 18 (2H, s), 7. 04 (2H, d, J=6. 35Hz), 7. 27-7. 38 (7H, m)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1780, 1610, 1540, 1500, 1360, 1140, 1100, 1020

融点 83. 0-86. 0℃

[0115] [実施例55]

1-エトキシ-4-エチルスルフィニル-8-メチルイミダゾ (1. 5-d) (1, 2, 4) トリアジン

収率 92. 5%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 48 (3H, t, J=7. 32Hz), 1. 49 (3H, t, J=7. 57Hz), 2. 58 (3H, s), 3. 47 (2H, q, J=7. 57Hz), 4. 45 (2H, q, J=7. 33Hz), 7. 61 (1H, s),

IR ν_{max}, cm⁻¹

3000, 2950, 1610, 1500, 1380, 1320, 1200, 1080

融点 79. 0-80. 5℃

[0116] [実施例56]

2-エチル-4-エチルスルフィニル-8-メチルイミダゾ (1. 5-d) (1, 2, 4) トリアジン-1 (2H)-オン

収率 91. 5%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 36 (3H, t, J=7. 32Hz), 1. 41 (3H, t, J=7. 32Hz), 2. 58 (3H, s), 3. 37 (2H, q, J=7. 32Hz), 3. 50 (2H, q, J=7. 32Hz), 7. 51 (1H, s)

58

93 (2H, q, J=7. 32Hz), 7. 51 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

3000, 2950, 1610, 1550, 1450, 1380, 1350, 1250, 1080, 1050

[0117] [実施例57]

5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-エトキシカルボニルメチルオキシイミダゾ (1. 2-d) (1, 2, 4) トリアジン

10 収率 62. 1%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 28 (3H, t, J=7. 08Hz), 4. 25 (2H, q, J=7. 08Hz), 4. 63 (2H, s), 5. 30 (2H, s), 7. 21-7. 44 (6H, m)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1760, 1740, 1600, 1490, 1240, 1100, 1080

融点 154. 0-156. 0℃

[0118] [実施例58]

4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-(エトキシカルボニルメチルオキシ)-8-メチルイミダゾ (1. 5-d) (1, 2, 4) トリアジン

収率 93. 0%

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 19 (3H, t, J=7. 08Hz), 2. 42 (3H, s), 4. 15 (2H, q, J=7. 08Hz), 4. 48 (1H, d, J=23. 20Hz), 4. 53 (1H, d, J=23. 19Hz), 7. 11-7. 30 (4H, m), 7. 55 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1750, 1610, 1500, 1380, 1230, 1100, 1080, 1020

融点 163. 0-167. 0℃

[0119] [実施例59]

2-エトキシカルボニルメチル-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ (1. 5-d) (1, 2, 4) トリアジン-1 (2H)-オン

収率 91. 0%

40 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1. 31 (3H, t, J=7. 08Hz), 2. 57 (3H, s), 4. 29 (2H, q, J=7. 08Hz), 4. 69 (2H, s), 4. 74 (2H, s), 7. 26-7. 33 (4H, m), 7. 53 (1H, s)

IR ν_{max}, cm⁻¹

1740, 1620, 1500, 1480, 1380, 1360, 1220, 1160, 1100, 1030

融点 118. 0-119. 0℃

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	弁内整理番号	F I	技術表示箇所
----------------------------	------	--------	-----	--------

A 6 1 K 31/53

A B N

A C D

A D A

A D U

A E D

// (C 0 7 D 487/04

233:56

253:06)

(72) 発明者 阿形 光治

東京都中央区日本橋室町 1-5-3 わか

もと製薬株式会社内

(72) 発明者 大村 武雄

東京都中央区日本橋室町 1-5-3 わか

もと製薬株式会社内

(72) 発明者 前田 孚

東京都中央区日本橋室町 1-5-3 わか

もと製薬株式会社内